

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

347

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Albin GRAUZAM

Né le 9 décembre 1909, à Kielce (Pologne)

Contribution à l'Étude
physiopathologique et thérapeutique
des

Atrophies vaginales secondaires
à la disparition de la fonction ovarienne

Président : M. R. PROUST, *Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Albin GRAUZAM

Né le 9 décembre 1909, à Kielce (Pologne)

Contribution à l'Étude
physiopathologique et thérapeutique
des

Atrophies vaginales secondaires
à la disparition de la fonction ovarienne

Président : M. R. PROUST, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RAGINE, 15

1935

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	N...
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTIN.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY ... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM. ABRAMI. ALAJOUANINE. AUBERTIN. BRULÉ. CHABROL. CHIRAY. DONZELOT. DUVOIR. HARVIER. LIAN. VALLERY-RADOT (Pasteur). SÉZARY.	Clinique médicale.	MM. BASSET. BROCO. CADENAT. GATELLIER. HEITZ-BOYER. MOURE. QUÉNU. SCHWARTZ. VELTER.	Clinique chirurgicale.
MM. ÉCALLE. GUÉNIOT. LE LORIER. LÉVY-SOLAL. METZGER.	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

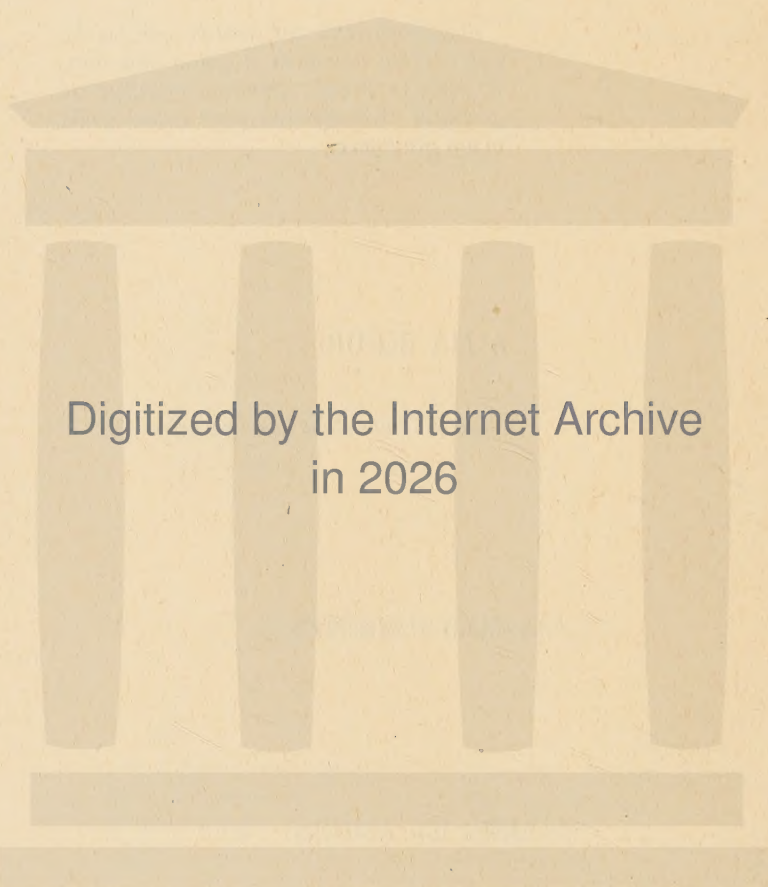
Aux deux êtres qui sont ce que j'ai de plus cher au monde et à qui je dois tout, je dédie ce travail, faible témoignage de gratitude et d'affection pour l'aide qu'ils m'ont prodiguée.

A MA SŒUR

Que je réunis dans la même affection.

A MES PARENTS

MEIS ET AMICIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR PROUST

Professeur de Clinique gynécologique
Chirurgien de l'Hôpital Broca
Officier de la Légion d'honneur

*Hommage de notre gratitude pour le
grand honneur qu'il nous a fait d'accepter
la présidence de cette thèse.*

A M. LE DOCTEUR RENÉ MORICARD

Chef de Clinique
Attaché médical à la Clinique gynécologique de la Faculté

*Qui nous a inspiré ce travail et l'a dirigé
avec bienveillance, nos meilleurs sentiments
de reconnaissance.*

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS :

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CADENAT

M. LE PROFESSEUR RATHERY

M. LE PROFESSEUR NOBÉCOURT

M. LE PROFESSEUR LEMIERRE

M. LE PROFESSEUR GUILLAIN

M. LE DOCTEUR LOUSTE (*in memoriam*)

M. LE PROFESSEUR BRINDEAU

M. LE PROFESSEUR TERRIEN

M. LE PROFESSEUR CLAUDE

M. LE PROFESSEUR CHEVASSU

M. LE PROFESSEUR LEMAITRE

Gratitude, admiration, respect.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY DE THÈSE

Contribution à l'Étude
physiopathologique et thérapeutique
des Atrophies vaginales secondaires
à la disparition de la fonction ovarienne

Introduction

Les études physiologiques ont démontré que le développement du vagin est sous la dépendance des hormones ovariennes.

ALLEN et DOISY ont montré qu'après castration chez la souris il y a atrophie vaginale avec disparition des cellules kératinisées dans le frottis vaginal.

L'injection du liquide folliculaire, par l'une des hormones qu'il contient, peut refaire l'atrophie vaginale secondaire à la castration et entraîner la réapparition des cellules kératinisées dans le vagin. Cette expérience a été la base de la découverte d'une hormone ovarienne qui est la folliculine.

Du point de vue physiologique on sait que chez la femme la castration chirurgicale est suivie d'une atrophie plus ou moins partielle du tractus génital, en particulier du moignon du col après hystérectomie subtotale. Ces phénomènes n'entraînent pas, en général, des troubles fonctionnels locaux.

Parfois, les processus atrophique et régressif, pour

des raisons inconnues, deviennent beaucoup plus importants et s'étendent à la fois au vagin et à la vulve.

Le vagin devient plus étroit, moins souple, et la vulve atrophique prend l'aspect voisin de celui du *kraurosis vulvae*.

Du point de vue physiopathologique, on peut penser que le *kraurosis vulvae* est lié pour une part à la disparition de la fonction ovarienne et peut-être que certaines « métrites séniles » sont, elles aussi, liées à l'absence des hormones ovariennes.

On peut relier entre elles toute une série d'observations expérimentales et cliniques :

Atrophie génitale de la castration chez les rongeurs ;

Atrophie génitale de la castration chez la femme ;

Atrophie génitale pathologique dans le syndrome du *kraurosis vulvae* et certains troubles des métrites séniles.

On peut espérer trouver dans l'hormonothérapie folliculinique un moyen thérapeutique qui permet de réparer les lésions pathologiques du tractus génital, secondaires à l'ovariectomie ou à la disparition de la fonction ovarienne.

Nous nous sommes proposés, dans ce travail, d'étudier d'abord les effets de la castration chez les animaux, ensuite ceux chez la femme. Nous continuerons par l'étude de la folliculine et des effets de son action à l'appui de quoi nous citerons quelques obser-

vations et, enfin, nous essaierons d'en tirer des conclusions.

Mais avant d'aborder notre travail, qu'il nous soit permis d'exprimer notre gratitude à notre Maître, M. le Professeur PROUST, pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse et en mettant les malades de son Service à notre disposition.

Nous prions M. le D^r René MORICARD de recevoir ici l'expression de notre plus vive reconnaissance pour son enseignement, dont il nous a donné l'occasion de profiter et pour ses précieux conseils qui nous ont aidé pendant l'élaboration de cette thèse.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA CASTRATION

Effets de la castration chez l'animal

Les modifications de l'organisme consécutives à la castration sont d'autant plus considérables que celle-ci a été faite à un âge plus précoce.

Nous allons étudier d'abord les effets de la castration chez les animaux adultes et ensuite chez les animaux impubères.

CHEZ LA SOURIS ET LE RAT ADULTE.

L'ovariectomie fait disparaître les phénomènes prolifératifs et sécrétoires, observés périodiquement au niveau du tractus génital.

Il se produit une atrophie rapide de l'utérus et du vagin.

Les processus atrophiques prédominent sur l'utérus puis sur le vagin, la trompe paraissant être l'organe dont les signes dégénératifs sont les plus tardifs. La glande mammaire s'atrophie en même temps.

Mais le phénomène fondamental qui a une grande importance au point de vue des actions hormonales est la disparition de la kératinisation vaginale périodique. La hauteur de l'épithélium vaginal diminue ; il n'est plus constitué que par 2-3 assises de cellules épithéliales qui desquament faiblement dans la lumière vaginale envahie par les polynucléaires.

Il y a des modifications secondaires à la castration observées sur les glandes à sécrétion interne. L'antéhypophyse présente une augmentation des cellules acidophiles ; elle devient plus active en implantation chez l'animal impubère (EVANS). Chez le rat, il apparaît de volumineuses cellules faiblement chromophiles dites cellules de castration.

HAMOND, BLAIR, BELL ont montré l'existence d'une hypertrophie thyroïdienne considérable après la castration. Le même auteur admet qu'il y a hypertrophie du cortex surrénalien.

Les faits qui sont acquis sont l'existence de modifications de l'antéhypophyse et du corps thyroïde chez les castrats. Le métabolisme général est également touché ; les femelles engraisent d'une façon anormale, leur activité diminue. Il y a disparition de l'instinct sexuel et disparition du rut. La femelle refuse les approches du mâle.

LOEWY et RICHTER ont montré qu'il y a également une diminution du métabolisme basal.

CHEZ LES ANIMAUX IMPUBÈRES.

La castration provoque des phénomènes régressifs. L'utérus reste rudimentaire, de même le vagin (PARKES).

L'ouverture du vagin est un peu plus tardive mais se produit, tandis que la kératinisation vaginale manquera toujours (EVANS, LONG, ALLEN, DOISY).

Les trompes et l'utérus restent infantiles. Il en est de même pour les organes génitaux externes.

Et ce qui prouve bien que la sécrétion interne de l'ovaire est en cause, c'est que la transplantation des ovaires, même en un point éloigné du tractus, empêche la régression. On sait d'ailleurs qu'il suffit de conserver une très petite quantité du tissu ovarien pour éviter les effets de la castration.

EFFETS DE LA CASTRATION CHEZ LA FEMME

Historique

On entend par castration la perte complète des fonctions ovariennes, après ablation des ovaires, ou à la suite de l'action des rayons X, du radium, d'un traumatisme, des modifications inflammatoires destructives, ou encore par absence congénitale, très rare du reste, des ovaires.

La connaissance des résultats de la castration chez la femme remonte à une période fort ancienne puisque déjà les Romains et les Grecs faisaient castrer les femmes afin de leur conserver la jeunesse et la beauté du corps.

De même, chez les Hindous, existait une barbare coutume de castration forcée des femmes pour avoir des servantes belles et résistantes.

Sans nous arrêter davantage à ces faits d'aucun intérêt scientifique, nous en arrivons de suite à la castration pratiquée dans un but thérapeutique.

La première ovariectomie chirurgicale fut pratiquée par PERCIVALL POTT, en 1790, pour hernie double de l'ovaire. POTT, en rapportant l'observation, ajoute

en parlant de la malade et des résultats éloignés : elle jouit d'une bonne santé, mais elle est devenue plus grasse et n'a pas été réglée depuis l'opération.

Il faudrait citer ensuite les mémoires de PUECH (1873), de LAWSON TAIT (1883), de KOEBERLÉ, de PÉAN, de SPENCER WELLS, de RICHELOT (1891).

La castration est complète lorsque les deux ovaires sont enlevés : il existe aussi la demi-castration et les femmes eunuchoides atteintes des diverses formes d'insuffisance fonctionnelle des ovaires à la suite d'une résection ou d'un autre facteur ayant lésé la fonction génératrice ou sécrétoire de la glande.

L'âge a une grande importance pour l'appréciation des modifications survenant à la suite de la castration chirurgicale, ainsi que le délai au bout duquel apparaissent les accidents.

Dans certains cas, après une castration faite à un âge avancé, on ne note pas des modifications externes visibles, mais par contre, à la suite de la castration chez des individus jeunes, on voit apparaître une série des modifications morphologiques et fonctionnelles très caractéristiques.

Comme les ovaires exercent une influence énorme sur le développement et l'état des signes secondaires, les femmes castrées avant la puberté sont privées de nombreux traits caractéristiques de leur sexe. Après la castration se développe chez elles, le type hétérosexuel ou asexuel, fait qui démontre bien le rôle important des hormones sexuels.

L'absence congénitale des ovaires s'accompagne de modifications du même ordre, mais les cas observés en sont rares..

Les effets de la castration après la puberté sont mieux connus. Mais ici, très souvent, l'interprétation des documents est faussée par l'esprit que les chirurgiens apportent dans l'appréciation des résultats obtenus. On confond très souvent, en effet, la valeur thérapeutique de l'intervention chirurgicale et ses effets physiologiques. Il suffit que la malade ne souffre plus, qu'elle ait repris une vie active, pour passer sous silence des troubles consécutifs à la castration et pour affirmer que l'ablation des ovaires n'amène aucun changement notable dans l'organisme (COTTE).

La castration en supprimant l'élément morbide, qui trouble plus ou moins l'organisme, amène non seulement une amélioration locale, mais influence beaucoup l'état général. Cependant en échange et pour prix de la guérison, la castration peut entraîner des troubles physiologiques consécutifs. JAYLE qui a fait sur ce sujet de nombreuses recherches et travaux concluait que les troubles consécutifs à la castration sont constants, qu'ils sont très pénibles et qu'ils durent beaucoup plus longtemps qu'on ne le dit généralement. On ne peut d'ailleurs pas considérer ces troubles comme ayant une gravité importante. Chez certaines malades ils sont très marqués, chez la plupart ils sont minimes et on ne peut pas prévoir ni déterminer de façon précise les conditions

qui subordonnent l'apparition de ces différents troubles.

On sait que chez la femme, la castration chirurgicale est suivie d'une atrophie plus ou moins partielle du tractus génital. Cette atrophie reste souvent minime et n'entraîne pas en général de troubles fonctionnels locaux.

A l'examen, on note une atrophie de la muqueuse vaginale qui est plus pâle.

Il n'y a pas de sclérose ni de rétraction vaginale. Les rapports sexuels sont normaux.

Quelquefois pourtant on peut observer une atrophie vaginale avec rétraction. Ce phénomène est plus fréquent dans les hystérectomies totales que dans les subtotaux dans lesquelles on observe en plus une atrophie du moignon du col de l'utérus.

Au point de vue clinique chez les femmes ayant subi l'ovariectomie et l'hystérectomie, on voit parfois se développer des symptômes caractéristiques.

Les organes génitaux externes

Ils peuvent présenter divers degrés d'atrophie et d'arrêt de développement.

Le clitoris peut être diminué, l'orifice vulvaire rétréci, les grandes et petites lèvres flasques et atrophiques, et c'est sur elles que prédominent les processus régressifs. Le vagin atrophié, petit, ses plis transversaux effacés, la muqueuse atrophiée, fragile. A l'examen, au spéculum, on voit une muqueuse

sèche et on peut quelquefois noter la présence de téléangiectasies.

Si l'on essaie de distendre le vagin avec le spéculum, on peut faire apparaître des suintements sanguinolents.

Enfin, dans certains cas, il se produit une sclérose atrophique de la vulve qui peut être rapprochée du *kraurosis vulvae*.

Cette affection décrite pour la première fois par BREISKY, chirurgien à Prague, en 1884, bien connue depuis les travaux de JAYLE est caractérisée cliniquement par une atrophie scléreuse progressive des téguments vulvaires. Les parties muqueuses malades sont lisses, brillantes et sèches, d'apparence cicatricielle, de couleur cireuse ou rouge.

Les parties cutanées sont rugueuses, l'épiderme est épaissi et souvent érodé. Les poils sont secs et cassants. La sclérose rétrécit progressivement l'orifice vaginal qui forme alors un anneau fibreux difficilement franchissable, elle envahit le vestibule, les petites lèvres, le frein et le prépuce clitoridien et la face interne des grandes lèvres.

Le *kraurosis vulvae* se traduit par des démangeaisons de prurit intenses, empêchant les malades de dormir et s'accompagnant d'érosions, d'ulcérations, de suintements désagréables.

L'étiologie n'en est pas connue avec précision. Seule la suppression de la fonction ovarienne, soit par atrophie physiologique, soit par castration chirurgicale semble avoir une influence que n'ont ni les

inflammations diverses, ni les ulcérations de toute nature (J. L. FAURE).

On sait du point de vue clinique que les hystérectomies totales ou élargies s'accompagnent plus facilement, plus fréquemment de troubles trophiques, vaginaux et vulvaires, alors qu'ils s'observent rarement ou tardivement dans les subtotaux ou dans l'ablation simple des ovaires avec conservation de l'utérus.

Les menstruations

Lorsque l'ovariectomie est faite avant la puberté, les règles n'apparaissent pas ; elles sont arrêtées lorsque l'ablation des ovaires est faite après la puberté. Quelquefois malgré l'ovariectomie les règles peuvent persister. Cela peut s'expliquer par la possibilité d'existence au niveau des ligaments larges ou à d'autres endroits du péritoine, d'îlots supplémentaires de tissu ovarien, ou encore il peut arriver qu'au cours de l'opération on laisse quelques minimes fragments du tissu ovarien.

Certains auteurs ont observé chez les femmes castrées tardivement, la suppléance des menstruations par des épistaxis, des hémorragies rectales ou des exsudations périodiques séreuses.

Troubles vasomoteurs

La pression artérielle augmente ; la castration favorise le développement précoce de l'artério-sclérose.

Les signes les plus constants et le plus souvent observés sont les bouffées de chaleur.

C'est une sensation caractéristique de rougeur et de chaleur qui monte au visage, dont le teint devient violacé ; c'est une sensation de gonflement et de brusque refoulement du sang dans la tête. Elle s'accompagne en général de palpitations, de difficulté de respirer, de manque d'air, de sensation d'angoisse ; quelquefois les yeux se troublent, il y a des bourdonnements d'oreille, des vertiges, puis le calme revient et la crise se termine par des sueurs, des transpirations, soit localisées, soit sur tout le corps. La durée de crise est de deux à trois minutes ; elle survient 6-7 fois par jour, souvent après le repas.

Un fait intéressant c'est que ces crises peuvent être déclenchées ou aggravées par une contrariété.

A côté de crises de bouffées de chaleur, existent des migraines. Ce sont des douleurs de tête, soit frontales, soit occipitales, soit en casque, accompagnées d'état nauséux, de troubles oculaires, de photophobie.

Le sang

SERDUKOFF qui a étudié cette question a démontré que chez les femmes castrées, l'hémoglobine est augmentée, ainsi que le nombre des hématies. Par contre le nombre des éosinophiles est diminué. D'après le même auteur il y aurait une rétention de l'azote et du phosphore liés au métabolisme calcium et à la

magnésie. Ses observations montrent que le niveau de l'hypercalcémie atteint 5-18 mgr. %.

Au nombre des particularités du métabolisme doivent être rapportés l'augmentation de l'acide urique et de la cholestérine dans le sang et la diminution d'assimilation des hydrates de carbone.

La coagulation sanguine se fait lentement, fait qui confirme les relations entre le fonctionnement des ovaires et le métabolisme minéral (JALOWY).

La peau et les phanères

La peau chez les femmes castrées dans le jeune âge devient pâle et frappe par l'absence de pigmentation. Chez les femmes opérées dans un âge avancé elle est sèche, desquame facilement, les rides sont nombreuses, comme à la période climatérique normale.

Il peut y avoir chute partielle des poils aux aisselles, au pubis et autour des grandes lèvres. Quelquefois on observe l'apparition d'une pilosité de la face, en particulier des lèvres ou du menton.

Métabolisme basal

Il peut exister à la suite de la castration toute une série de troubles portant sur le métabolisme, en particulier sur les phénomènes d'oxydation des hydrates de carbone et surtout des graisses.

Les femmes ont tendance à engraisser. Les dépôts

de graisse se localisent à des régions déterminées : glandes mammaires, ventre, le haut de la cuisse, formant une couche graisseuse autour de la ceinture pelvienne. Il existe deux types de femmes castrées : le type gras et le type maigre. Le premier serait celui des femmes castrées après la puberté, le second serait le type après ovariectomie précoce.

Le libido

D'une manière générale, les désirs n'apparaissent pas lorsque la castration est opérée chez des sujets très jeunes. Lorsque la castration est faite à un âge plus avancé, le libido persiste, mais en général à un moindre degré que chez les sujets normaux.

D'après les auteurs qui ont étudié cette question, les désirs sexuels après l'ovariotomie sont quelquefois conservés, souvent abolis ou atténués, rarement exaltés.

Il faut tenir compte ici des influences d'ordre psychique. Si les sujets sont opérés très jeunes, le défaut de développement des centres nerveux génitaux, s'ajoute à celui des autres parties de l'appareil reproducteur ; si la femme est opérée plus tard, certains mécanismes réflexes restent intacts et le besoin génital peut apparaître sous des influences diverses.

Chez la femme qui a eu une vie génitale, des images et des souvenirs formés dans le système nerveux central éveillent et entretiennent l'impulsion sexuelle.

Dans les cas où le libido sexuel est conservé comme résultat d'une conception neuro-psychique réflexe, la réalisation du coït peut être souvent difficile à cause de la sensibilité, de la sécheresse et de l'atrophie vaginale.

Au total il faut tenir compte de l'âge auquel la castration a été opérée et des conditions dans lesquelles se trouve l'individu.

Altérations histologiques

La castration provoque des altérations histologiques particulières : l'apparition de cellules spéciales dans l'hypophyse après la castration.

Chez les femmes castrées récemment, soit chirurgicalement, soit par les radiations, on observe dans les urines la présence d'hormones hypophysaires en quantité anormale, à tel point qu'on a, avec ces urines injectées à des animaux impubères, la réaction biologique de la grossesse, l'activation des follicules, leur gonflement, leur maturation. Il se produit donc à la suite de la castration des réactions hypophysaires constatées anatomiquement, histologiquement et hormonalement chez l'animal et nettement identifiées chez la femme, par la présence d'hormones qui n'existaient pas avant l'opération, qui apparaissent dans les vingt à trente jours qui suivent l'opération, qui durent plusieurs mois et donnent au point de vue biologique la réaction dite de la grossesse.

C'est dans 50 % des femmes castrées, d'après tous les auteurs qui se sont occupés de cette question, que l'on constaterait cette réaction hormonale de l'urine (ZONDEK, HAMBURGER, FIESSINGER, MORICARD).

Guy LAROCHE et SIMONNET enfin ont signalé l'élimination de 200 unités-souris environ de folliculine par litre d'urine chez les femmes castrées.

Etude de la Folliculine

Historique.

Deux découvertes fondamentales ont rendu possible l'étude de la folliculine ; elles sont dues à ALLEN et DOISY, d'une part, à ASCHHEIM et ZONDEK, d'autre part.

ALLEN et DOISY, en 1923, firent connaître que l'injection du liquide folliculaire à des rats et souris femelles castrées, fait apparaître chez ces rongeurs le cycle complet des modifications de la muqueuse vaginale qui caractérise le rut ou l'oestrus.

Avec ce test on peut mesurer d'une façon suffisamment précise la richesse en hormone d'une préparation quelconque ; ainsi naquirent les notions d'unité-rat et d'unité-souris, qui sont entrées depuis dans la pratique courante.

Les tentatives faites pour isoler l'hormone à partir de l'ovaire restèrent infructueuses. La raison de cet échec est connue. L'ovaire qui semble déverser la folliculine au fur et à mesure de sa production est si pauvre qu'il faudrait des quantités d'organes frais se chiffrant par des tonnes pour produire un seul gramme de folliculine.

Le placenta qui s'est montré plus riche que l'ovaire, a été ensuite utilisé comme matière première. BUTENANDT a pu préparer des extraits de grande concentration, mais il ne lui fut pas possible d'arriver à l'hormone pure, cristallisée.

Une étape décisive a été franchie le jour où ZONDEK et ASCHHEIM eurent démontré la présence dans les urines des femmes enceintes, d'une substance se comportant à l'égard des tests biologiques, en tous points comme la substance active du liquide folliculaire (1927).

Pour fixer les idées, voici quelques chiffres moyens, concernant la teneur en hormone de ces diverses matières premières, exprimées en unité-souris (1).

1 kilogramme d'ovaire total de truie.	200 u.-s.
— de placenta humain...	500-1.000 u.-s.
— de liquide folliculaire.	600-1.200 u.-s.
— d'urine de femme en-	
ceinte au terme de la grossesse...	8.000-10.000 u.-s.

On voit par ces chiffres que l'urine des femmes enceintes est en moyenne 10 fois plus riche que le liquide folliculaire lui-même.

En août 1929, Doisy signale qu'il vient d'isoler à l'état cristallisé la substance oestrogène des urines, qu'il caractérise par son activité physiologique. Il l'appelle *Theeline*.

Deux mois plus tard, BUTENANDT annonce qu'il est parvenu lui aussi à isoler l'hormone folliculaire, par une technique d'ailleurs différente de celle de Doisy.

1. D'après Girard.

Quelques mois plus tard, LAQUEUR et ses collaborateurs, en Hollande, réalisent à leur tour l'isolement de la folliculine qu'ils nomment *Menf hormone*.

Enfin, dès le début de 1930, MARRIAN isole de l'urine des femmes enceintes une deuxième substance oestrogène cristallisée de formule un peu différente, physiologiquement moins active, mais aussi plus abondante que l'hormone de DOISY-BUTENANDT, l'hydrate de folliculine-*Theelol*.

GIRARD, en France, a extrait de l'urine des juments gravides une substance très proche par sa formule et ses propriétés physiques et chimiques de la folliculine qu'il appela *Equiline*. Le même auteur, en remplaçant dans l'hormone ovarienne le groupement cétonique par une fonction alcool secondaire, a obtenu la dihydrofolliculine, produit d'hydrogénation catalytique en présence de nickel.

Propriétés chimiques et physiques.

La folliculine, dont la formule est $C^{18}H^{22}O^2$ est une substance blanche, cristallisée. Ses deux atomes d'oxygène sont contenus l'un dans un oxhydryle phénolique, l'autre dans un groupement cétonique.

Elle est soluble dans les solvants des lipoides, elle est hydrosoluble, capable de dialyser, très facilement adsorbée. Elle résiste aux ferments digestifs, aux acides et aux bases à une température élevée.

Elle est détruite par oxydation. Elle résiste aux rayons X.

Propriétés physiologiques et biologiques.

La folliculine n'a pas de spécificité zoologique.

Elle agit en injections sous-cutanée, intra-veineuse et péritonéale, elle est absorbée en faible quantité par les muqueuses digestive, nasale, rectale et vaginale.

Elle est l'hormone de croissance du tractus génital.

La folliculine est probablement une des hormones de maturation de l'ovule, une des hormones liée à la prolifération embryonnaire (MORICARD). On sait que chez la femme enceinte l'élimination de la folliculine persiste même après ovariectomie double (ARNATI).

La folliculine ne provoque pas le développement folliculaire. Sur ces expériences, avec ZONDEK, tous les auteurs ont admis que la folliculine n'avait aucune action sur l'ovocyte.

SCHOELLER et GOEBBEL ont montré que la folliculine a une action sur la croissance des plantes, sur la formation de la fleur, sur la formation des fruits. BUTENANDT a cristallisé la folliculine dans les noyaux de palme (1932).

SCHOELLER et GOEBBEL ont interprété leurs expériences en montrant l'analogie qui existe entre ces phénomènes de croissance des plantes et le développement du tractus génital chez les animaux.

Pour MORICARD, il ne s'agit pas d'une simple analogie, mais d'une identité fonctionnelle.

La folliculine joue un rôle important dans la diffé-

renciation des caractères sexuels secondaires, faits ayant l'origine dans les travaux de PÉZARD et CARIDROIT. On sait que la folliculine féminise le plumage des castrats (CARIDROIT). Elle n'est pas une hormone spécifiquement femelle, on la trouve aussi bien chez le mâle (LAQUEUR) que chez la femelle.

Traversées de la folliculine.

Les problèmes posés par cette question sont, pour la plupart, encore à l'état des hypothèses.

La traversée comporte :

1° La condition d'absorption possible de folliculine.

2° Son élimination.

- a) Le métabolisme normal de l'hormone ;
- b) Son élimination expérimentale ;
- c) Son élimination normale.

Les conditions d'absorption. — Elle peut se faire par les aliments. Les recherches modernes avaient prouvé la présence de folliculine dans tous les organes de reproduction en quantité d'ailleurs très variable. La quantité normalement introduite dans l'organisme est assez faible et ne doit pas dépasser chez l'homme quelques unités-souris.

Cette folliculine alimentaire serait surtout éliminée par la bile (GSELL BUSSE), en particulier chez l'enfant.

Le métabolisme normal de l'hormone est un problème encore inconnu. Les travaux de COOK, de DOODS, de BUTENANDT peuvent faire admettre que l'hormone est formée aux dépens de la cholestérine. Normalement l'ovaire paraît être le siège même de l'élaboration hormonale.

GUY-LAROCHE et SIMONNET, en montrant l'existence possible d'élimination de 200 unités-souris de folliculine par litre d'urine chez des femmes castrées, ont posé un problème difficile. LAQUEUR a vu des résultats similaires chez des castrats, mais avec des doses beaucoup plus faibles.

Elimination expérimentale. -- Que devient l'hormone après l'injection ?

Après une demi-heure chez des lapins femelles qui ont reçu 2.000 unités-souris de folliculine, on trouve en circulation dans le sang, seulement une unité-souris (FRANK), dans 4 cmc. de sérum, et après une heure elle a disparu.

Chez les animaux ayant reçu 3.000 unités-souris et tués vingt-quatre heures plus tard, des extraits faits sur la totalité de l'animal n'ont donné des résultats qu'avec le foie et un extrait correspondant à la moitié du tissu hépatique.

Comment l'hormone est-elle éliminée ? — Chez le singe après l'injection de 1.500 unités-souris, on en retrouve environ le $\frac{1}{5}$ dans l'urine.

Chez la femme recevant 5.000 unités-souris, le neu-

vième, quinzième et vingt-sixième jour du cycle génital, on ne trouve pas de différences d'élimination.

La perméabilité du rein est-elle variable ? — SIEBKE l'avait admis. G. VAN SMITH et O. W. SMITH ont pensé d'après leurs expériences que l'hormone du corps jaune exagérât l'élimination urinaire de la folliculine. Ces faits sont discutés et ne sont pas admis par FRANK.

Les formes urinaires de la folliculine. — Les recherches des chimistes avaient prouvé l'existence des folliculines multiples dans l'urine : la cétohydrooestrine, la trihydrooestrine (corps de MARRIAN), l'équilénine (GIRARD). BUTENANDT a émis l'hypothèse que ces corps étaient des formes multiples d'une seule hormone. Sans qu'on puisse définir la forme exacte sous laquelle l'hormone agit dans l'organisme ZONDEK montre, en 1930, que l'on trouve dans l'urine de la jument gravide une folliculine qui n'est pas directement extractible par l'éther. Si on hydrolyse préalablement par voie acide, l'hormone devient soluble dans l'éther. MARRIAN émet l'hypothèse d'une liaison clinique de la folliculine avec un acide, peut-être l'acide glycuronique ou l'acide sulfurique.

On est parvenu à préparer des composés qui n'existent pas normalement dans l'organisme. SCHWENCK et HILDEBRANDT sont arrivés à remplacer la fonction cétone de la folliculine par une fonction alcool. L'activité de ce corps se serait montrée plus

grande que l'hormone elle-même sous forme de benzoate. La folliculine aurait une action prolongée (KAUFMANN).

Si la folliculine perd sa fonction cétone et qu'on la remplace par CH_2 l'activité de ce corps injecté à des doses du centième de milligramme est nulle ou très faible.

Si l'hydrogénation supprime la fonction phénolique, l'activité disparaît.

Si un deuxième noyau aromatique est formé, l'activité physiologique est très atténuée : 10 à 20 fois moindre (GIRARD).

On est donc en droit d'admettre l'existence des multiples folliculines.

On peut penser avec BUTENANDT que les folliculines trouvées dans l'urine sont les formes variées d'une même hormone, qu'une variation chimique des fonctions secondaires peut modifier considérablement l'activité du corps et même la faire disparaître.

Folliculine et lutéine.

COURRIER dans l'étude anatomique du cycle génital a prouvé l'existence d'une phase folliculaire et d'une phase lutéinique. Il a démontré qu'en présence d'un corps jaune actif chez la lapine la surcharge de folliculine (1.000 unités-intern.) empêche l'apparition des phénomènes de dentelle utérine au niveau de l'utérus. Une quantité de 100 unités-intern.

n'empêche pas la réaction utérine. COURRIER en conclut à l'antagonisme hormonal entre la folliculine et la lutéine.

Pourtant dès 1930 HISAW a montré que la réponse de l'utérus de lapine à l'action de la lutéine était directement fonction du degré de folliculinisation préalable de l'utérus et il a admis que la folliculine était même nécessaire à l'action de la lutéine.

MORICARD l'a démontré dans une expérience suivante : on prend des lapins d'environ 1.000 gr. dont le tractus génital est encore incomplètement développé. On injecte environ 4 unités-lapine de lutéine. Au cinquième jour, on observe un effet de congestion très intense de l'utérus avec hémorragies, mais pas de dentelle utérine, quoique il y ait de nombreuses mitoses dans la muqueuse utérine. On injecte ensuite 100 ou 250 unités-inter. de folliculine : la dentelle utérine ne se produit pas.

Si on fait l'expérience inverse et qu'on injecte d'abord 100 unités-intern. de folliculine (en 5 jours), on provoque un effet de développement de l'utérus qui amène celui-ci à un état analogue à celui de la période de rut chez l'animal adulte. Les cinq jours suivants, on injecte 4 unités de lutéine, on obtient ainsi un effet de dentelle utérine des plus intenses.

On peut donc dire que dans les conditions physiologiques, la folliculine et la lutéine agissent de façon successive et associée et que l'effet de la dentelle utérine est spécifique de l'action de la lutéine.

La surcharge de folliculine entrave l'apparition de ces phénomènes (COURRIER).

L'absence de folliculine rend inopérante l'action de la lutéine (HISAW, CLAUBERG).

Action de la folliculine sur le tractus génital de la femelle castrée.

Etudions d'abord les :

PROCESSUS PROLIFÉRATIFS

ACTION SUR LA TROMPE. — Les processus prolifératifs restent discrets ; ils ont été signalés par ALLEN qui a constaté qu'ils portaient surtout sur les cellules ciliées de l'épithélium tubaire.

ACTION SUR L'UTÉRUS :

Chez la souris et le rat. — Chez les castrats comme chez les animaux impubères, la folliculine détermine la prolifération de la muqueuse utérine et de la musculature utérine. C'est là un processus extrêmement général qui s'observe chez tous les mammifères.

La vague mitotique est très précoce et maximum de la quarantième à la cinquantième heure après le début des injections (ALLEN). Les mitoses sont particulièrement nombreuses sur les muqueuses. CHAMPY a particulièrement insisté sur la congestion vasculaire qui accompagne ces phénomènes, ainsi que sur la prolifération de l'endothélium vasculaire qui les

accompagne. Les mitoses dans les éléments vasculaires sont relativement peu nombreuses. Les fibres musculaires paraissent se segmenter par clivage (CHAMPY).

MORICARD, chez un lot de 8 souris impubères de 7 gr. qui ont reçu 1 γ (1) de folliculine en injection unique, a constaté qu'à la vingt-quatrième heure il existait une hypertrophie utérine légère. Après quarante-huit heures le développement utérin était plus marqué, l'ouverture du vagin s'est faite le troisième jour et au quatrième jour la kératinisation vaginale est apparue. L'utérus était distendu par la sécrétion utérine. Il n'y avait aucun développement ovarien.

Aux doses de 1 γ , chez les souris castrées, on peut considérer la prolifération utérine comme spécifique de l'action de la folliculine.

Chez le lapin. — Si on injecte la folliculine, une congestion intense se produit avec hyperplasie et hypertrophie de la muqueuse et de la musculuse ; la muqueuse ne pénètre pas à l'intérieur des bourrelets qui saillent dans la cavité utérine.

Si, à un animal ayant reçu en tout 10 γ de folliculine en 5 injections en cinq jours (2 γ par injection), en même temps que la dernière injection de folliculine on injecte 1/2 cmc. d'extrait lutéinique, cette injection est répétée une fois par jour pendant cinq jours. Au sixième jour, l'animal est sacrifié.

1. 1 gamma = 0,001 milligramme = 10 unités-internationales

On trouve dans ces conditions quand l'extrait est actif, une muqueuse complètement transformée en dentelle. La muqueuse présente encore de très nombreuses mitoses (MORICARD). Ces phénomènes mitotiques font à cette période défaut sur les femelles en état progestatif, après coït infécond. De même, après injection d'extrait lutéinique à des animaux adultes castrés.

ACTION SUR LE VAGIN. — Chez les castrats comme chez les animaux impubères, la folliculine détermine une hypertrophie considérable de la muqueuse accompagnée d'une hyperplasie constante avec kératinisation secondaire.

L'oestrus se produit en général vers le troisième jour.

Le vagin chez les castrats est plus sensible que l'utérus à l'action de la folliculine. Pour provoquer l'oestrus complet avec l'acceptation du mâle chez la femelle castrée, il faut des doses 200 fois plus élevées que celles nécessaires à la production de la kératinisation vaginale (PARKES). La kératinisation vaginale succédant à l'action de la folliculine est constamment accompagnée d'une réaction utérine. Chez l'animal impubère la réaction utérine précède la réaction vaginale (ASCHHEIM).

ACTION SUR LA GLANDE MAMMAIRE. — La folliculine détermine la prolifération de la glande mammaire. Ces phénomènes signalés par ALLEN ont été étudiés

par CHAMPY sur le cobaye. Il a pu provoquer chez le cobaye mâle la croissance de la mamelle. Le seul phénomène constant provoqué par l'action de la folliculine est le phénomène prolifératif.

L'injection de la folliculine chez les femelles cobayes impubères, montre vers le quatrième jour que le mamelon est environ 4 fois plus haut que le mamelon d'un animal de même âge. La glande mammaire sous-jacente est très congestionnée. Il n'y a pas de sécrétion lactée.

L'examen histologique montre une prolifération marquée de la glande mammaire.

PROCESSUS SÉCRÉTOIRES

ACTION SUR LA TROMPE. — Les travaux de COURRIER ont montré que la folliculine provoque la sécrétion de la muqueuse tubaire chez le lapin. La sécrétion tubaire pose des problèmes de cytologie qui ont suscité bien des discussions et qu'on ne peut pas considérer comme résolus dans l'apparition des processus sécrétoires. Certains auteurs admettent comme possible la différenciation des cellules ciliées en cellules muqueuses.

Tandis que SMYDER admet que la sécrétion tubaire est liée à des éléments cellulaires spécialisés, HARTMANN admet que pendant l'oestrus, cellules ciliées et cellules non utilisées sont de niveau égal et que les cellules non ciliées possèdent des grains de sécrétion en formation.

La période coïncidant avec la migration de l'œuf dans la trompe, c'est-à-dire le début de la formation du corps jaune, serait la période de sécrétion (MOREAUX).

ACTION SUR L'UTÉRUS :

Chez le rat et la souris castrés. — L'injection de folliculine détermine la sécrétion de la muqueuse utérine (ALLEN, DOISY, COURRIER). L'utérus est distendu par la sécrétion muqueuse. Les phénomènes paraissent se produire même en l'absence de l'hypophyse, comme l'a montré SMITH et appartenir en propre à l'action de la folliculine.

Chez le lapin. — La folliculine n'amène la muqueuse utérine qu'à un stade de différenciation incomplète. La différenciation complète ne se produit qu'à la période lutéinique.

ACTION SUR LE VAGIN. — Chez le rat et la souris, la folliculine seule ne provoque que des phénomènes prolifératifs sans apparition de processus sécrétoire. Chez le lapin, il n'y a pas de cycle vaginal avec kératinisation.

De l'ensemble de ces faits, on peut considérer comme démontré que la prolifération du tractus génital correspondant à la période de maturation folliculaire est sous la dépendance de la folliculine. Dans toutes les expériences d'action de l'hormone lutéinique on se met toujours dans des conditions

telles que la folliculine est présente au moment où agissent les extraits lutéiniques. Quand ceux-ci sont suffisamment purifiés et ne contiennent pas de folliculine, ils sont inactifs sur l'utérus des castrats ou des animaux impubères (FEVOLD, HISAW, LÉONARD, CLAUBERG).

Action de la folliculine sur les parenchymes endocriniens

SUR LE FOLLICULE OVARIEN. — Chez les souris qui reçoivent 4γ de folliculine par jour, l'oestrus devient continu ; l'examen histologique montre de nombreux follicules atrétiques. Il ne paraît pas y avoir de corps jaunes jeunes.

Il existe une congestion marquée du stroma ovarien. Ces faits ont été signalés par LAQUEUR et DEL CASTILLO.

SUR LE CORPS JAUNE FORMÉ. — Cette action est plus difficile à préciser. COURRIER a signalé avec de très fortes doses des processus dégénératifs.

SUR L'HYPOPHYSE. — Chez le rat castré on voit apparaître de volumineuses cellules chromophobes. Après l'injection de folliculine (HOHLWEG et DOHRN), l'aspect de l'hypophyse redevient normal. ZONDEK et BERBLINGER ont confirmé ces faits. EVANS a montré qu'après castration l'activité de l'hypophyse, mesurée par l'implantation chez le rat impubère, donnait une augmentation très nette de l'activité qui peut plus que doubler.

Il y a là la preuve d'une action de la folliculine sur l'hypophyse.

SUR LE MÉTABOLISME BASAL. — ROUE et LAWRENCE admettent que la castration diminue le métabolisme. WERSAR et ARVEY trouvent une augmentation de 10 à 20 % du métabolisme de base par injection de folliculine chez les castrats femelles ; cette action n'est pas retrouvée chez le mâle.

Action de la folliculine chez la femme castrée

Si l'on sait depuis longtemps que la folliculine est capable chez les rongeurs de faire revenir à son état normal, le tractus génital de la femelle castrée, les documents ne sont pas nombreux pour affirmer qu'il était possible d'obtenir une action analogue chez la femme ovariectomisée.

WERNER et COLLIER qui ont administré à plusieurs femmes castrées des doses journalières de folliculine cristallisée (Theeline) variant de 200-400 unités-rat, ont observé les modifications macroscopiques du tractus génital et ont étudié les modifications histologiques de l'endomètre à l'aide des biopsies répétées.

De cette étude, il résulte que la folliculine à doses suffisantes est aussi capable de faire rétrocéder l'atrophie génitale post-castrale chez la femme que chez les rongeurs ; macroscopiquement, après un

traitement de quinze jours en moyenne, l'aspect de l'utérus est celui d'une femme non castrée, microscopiquement l'endomètre est dans le même état que celui d'une femme au moment de l'ovulation.

Enfin, dans tous les cas, les injections de folliculine ont déterminé l'apparition des pertes périodiques, en rien discernables cliniquement des hémorragies mensuelles.

Subjectivement, ces injections déterminaient la disparition des symptômes désagréables si fréquents chez les femmes castrées et dans la plupart des cas, une augmentation très nette du libido.

KAUFMANN, dans un cas d'une jeune femme castrée depuis cinq ans avec aménorrhée complète et muqueuse utérine atrophiée, a reproduit la formation d'une muqueuse prégravidique avec une injection intra-musculaire de 210.000 unités-souris de benzoate de dihydrofolliculine et 35 unités-lapine d'hormone lutéinique. Une plus forte dose chez la même femme (320.000 unités-souris et 90 unités-lapine) a provoqué une menstruation durant trois jours avec élimination de muqueuse prégravidique.

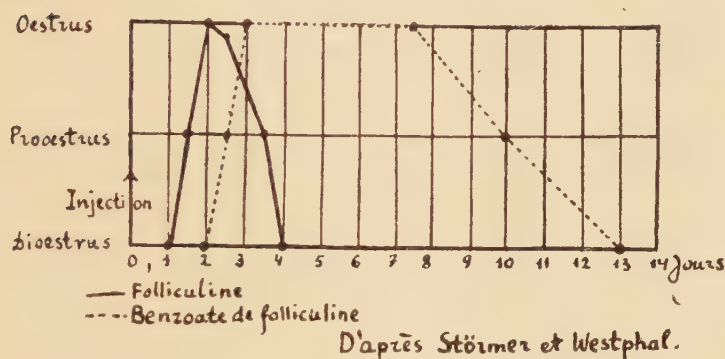
Mêmes résultats avec une femme castrée depuis deux ans.

Notions de thérapeutique et de posologie de la folliculine

On sait que la folliculine $C^{18}H^{22}O^2$ a une activité transitoire et peu durable, car elle s'élimine vite

dans les urines. On a les mêmes effets avec l'hydrate de folliculine de MARRIAN et l'équilenine de GIRARD.

Le benzoate de folliculine s'élimine plus lentement et son action est plus prolongée.



Comme le montre la courbe ci-dessus, la folliculine provoque l'oestrus le deuxième jour après son injection, mais son activité disparaît déjà le quatrième jour, tandis que l'activité du benzoate de folliculine ne commence à se manifester que le troisième jour, mais elle se maintient sur le même niveau jusqu'au septième ou huitième jour pour diminuer progressivement.

Mais le corps qui semble avoir une très grande activité est le *benzoate de dihydrofolliculine*. Employé par KAUFMANN en Allemagne il lui permit avec une injection intra-musculaire de 210.000 unités-souris de benzoate de dihydrofolliculine et 35 unités-lapine de lutéine de reproduire la formation de muqueuse prégravidique chez une femme castrée depuis cinq ans, présentant une muqueuse utérine

atrophiée et une aménorrhée. Une plus forte dose a provoqué chez la même femme une menstruation pendant trois jours.

Le benzoate de dihydrofolliculine n'existe pas encore dans le commerce en France, aussi nous n'avons employé dans les cas observés que du benzoate de folliculine (1).

La folliculine peut aussi être employée par voie buccale, mais pour produire le même effet, il faut des doses considérablement supérieures à celles qui se montrent actives par voie sous-cutanée. Par administration buccale, la folliculine $C^{18}H^{22}O^2$ déclenche l'oestrus des petits rongeurs avec des doses supérieures à 6 fois la dose nécessitée par la voie sous-cutanée, par contre, la dihydrofolliculine est plus active par la voie buccale que la folliculine normale (GIRARD).

Pour savoir quelles doses de folliculine employer, il faut d'abord s'entendre sur la notion de l'unité physiologique.

Nous tenons à insister sur la difficulté de donner une mesure précise des titrages hormonaux en unité physiologique.

En réalité, pour la folliculine, les unités physiologiques des différents auteurs ne sont pas comparables entre elles. Les études sur les folliculines chimiquement définies, ont démontré une différence à la fois quantitative et qualitative d'activité et surtout montré la difficulté qu'il y a à comparer entre

1. Benzogynestryl-Roussel.

elles les unités définies par différents auteurs, celles-ci variant pour un même produit avec le nombre des injections et le solvant employé.

Ainsi, l'unité physiologique, avec le même produit, s'est montrée plus basse pour MARRIAN qui a employé une solution aqueuse en injections fractionnées que pour CURTISS et DOISY qui ont expérimenté avec une solution huileuse en injection unique.

Il y a encore une autre source de confusion, c'est la réactivité différente des diverses races d'animaux. D'après GIRARD, les rats d'expérience des auteurs européens présentent une sensibilité 7-8 fois moindre à l'égard de la folliculine que ceux utilisés en Amérique.

La comparaison entre unité-souris et unité-rat est très difficile.

DOISY admet qu'en injection huileuse unique l'unité-souris est égale à l'unité-rat, ce qui est en contradiction avec les opinions généralement admises, l'unité-rat étant égale environ à 5 unités-souris.

Pour trouver une solution, une conférence réunie à Londres, en 1933, a défini la nouvelle unité : c'est le quantum d'activité oestrogène d'un dix-millième de milligramme de la substance standard à l'égard du test ALLEN-DOISY. Mais les solvants et le nombre des injections n'ayant pas été déterminés, l'unité internationale n'est qu'un moyen de comparaison très relatif.

Dans la comparaison des unités physiologiques, il est nécessaire de faire ressortir que la sensibilité du titrage en ce qui concerne chaque hormone, en particulier l'étude des *stérones hormonales*, c'est-à-dire de la folliculine, de l'hormone lutéinique, de l'hormone sexuelle mâle, met très bien en évidence cette notion fondamentale.

On sait que l'unité physiologique de la folliculine $C^{18}H^{22}O^2$, titrée en prenant comme critère la kératinisation vaginale chez le rat, correspond à environ 2γ . Si on compare cette unité physiologique de la folliculine correspondant à la dose de 2γ et à l'unité physiologique de l'hormone lutéinique, que l'on sait être chimiquement très voisine de la folliculine, une dissociation considérable va apparaître entre les poids de matière injectée. L'unité physiologique de lutéine correspond à environ un milligramme (BUTENANDT) si on prend comme critère de titrage l'effet de dentelle utérine chez le lapin.

Pour l'hormone sexuelle mâle, quand on prend pour critère de titrage l'effet de développement de la crête chez le chapon, l'unité physiologique correspond, dans ces conditions, à environ 0 mgr. 3.

Si donc nous réunissons les unités physiologiques de folliculine, de lutéine, d'hormone sexuelle mâle ou androstérone, nous avons la notion que l'unité physiologique de folliculine correspond à un ou deux millièmes de milligramme, que l'hormone lutéinique a son unité physiologique qui correspond à environ un milligramme et que celle de l'hormone sexuelle

mâle ou androstérone correspond à environ 0 mgr. 3.

On sait que ces corps chimiques sont extrêmement voisins les uns des autres et il est vraisemblable que leur mode d'activité est comparable et que des variations de 1 à 1.000 dans leur unité relative tiennent tout simplement à la sensibilité du titrage, d'où la notion évidente que les unités physiologiques de folliculine, de lutéine et d'androstérone ne sont pas comparables entre elles et ne sont que des critères relatifs de mesure de l'activité biologique de ces produits et qu'ils ne peuvent servir qu'à comparer des échantillons d'une même hormone.

Ces notions ont été en particulier méconnues par RAYNAUD dans ses études sur l'antagonisme fonctionnel entre les hormones ovariennes dans une thèse faite dans le laboratoire de COURRIER.

Du point de vue pratique, il y a une notion qui paraît fondamentale : *c'est de donner en poids la quantité de substance hormonale injectée.*

MORICARD, se basant sur des observations du Service du Professeur N. FIESSINGER et sur les recherches de KAUFMANN, a montré que l'ordre de grandeur de la dose thérapeutique usuelle de folliculine, de benzoate de folliculine, de lutéine, d'hormone sexuelle mâle, de mitosine gamétotrope, *c'est le milligramme*, notions classiques pour la thérapeutique de la thyroxine et l'adrénaline et que MORICARD pense devoir généraliser à la cortine, à l'androstérone et à certaines vitamines.

Observations

Recueillies dans le Service de Consultation
de M. le Professeur PROUST, à Broca.

OBSERVATION I

M^{me} R...d, âgée de 52 ans, vient consulter dans le Service du Professeur PROUST, le 29 octobre 1934, pour les douleurs vaginales et besoins fréquents d'uriner.

Le début de ces troubles remonte à 1929, date à laquelle la malade a eu une hystérectomie subtotale pour fibrome et kyste de l'ovaire.

Depuis un an, la malade présente un eczéma vulvaire avec prurit, traité depuis un mois par l'électricité et qui a été amélioré.

Depuis 1929, et surtout après les repas, la malade a des bouffées de chaleur qui surviennent au nombre d'environ 10 bouffées par jour.

En plus, la malade a des crises de douleurs pelviennes, sensation de tension continue au niveau du périnée, du bas-ventre, avec pollakiurie et ténésme rectal.

Elle a quelques pertes blanches et petites hémorragies fraumatiques par moments depuis cinq ans. Les rapports sont impossibles.

Antécédents. — Pas d'enfants. Pas de fausses couches. Aucune maladie, sauf le fibrome opéré en 1929.

Examen local. — On note une atrophie des grandes

et des petites lèvres. La peau est lisse. Les poils sont diminués.

Toucher vaginal, est douloureux. Le vagin est retractoré et le toucher avec deux doigts n'est pas possible. Dans le fond du vagin on ne perçoit plus le moignon du col qui est complètement atrophie.

Examen au spéculum, montre une muqueuse vaginale très atrophique qui saigne facilement, petites suffusions hémorragiques qui ne reposent sur aucune zone indurée ou infectieuse et qui sont liées à la rupture du revêtement vaginal provoquée par la distension avec le spéculum.

Toucher rectal, ne montre rien d'anormal.

Il n'a pas été fait de cystoscopie. L'examen des urines est négatif. (Pas d'albumine ni de sucre.) Urée sanguine à 0 gr. 17.

On fait le diagnostic de kraurosis vulvae au début.

La malade entre dans le service le 31 octobre 1934 et est remise au traitement par le benzoate de folliculine à la dose de un milligramme en injection intramusculaire et répétée tous les quatre jours. Elle a reçu en tout 8 mgr.

Au début du traitement il y a une exagération des bouffées de chaleur et la malade sort le 14 novembre 1934. Le traitement est continué par son médecin traitant.

La malade est revue le 29 janvier 1935, très améliorée au point de vue fonctionnel. Le prurit et les lésions eczémateuses ont complètement disparu. Il n'y a plus de sensation de gêne au niveau du périnée, ni de bouffées de chaleur. Les lésions atrophiques observées persistent, mais le toucher vaginal n'est plus douloureux, la mu-

queuse vaginale ne saigne plus, les tissus sont plus souples, moins rétractés.

La malade a engraisé de 3 kgr., mais se sent améliorée.

Elle est remise au traitement et a reçu à nouveau 8 mgr. de benzoate de folliculine au courant de mars 1935.

Revue le 27 mars 1935.

L'amélioration locale et fonctionnelle persistent, sans qu'il y ait d'ailleurs de modifications morphologiques importantes au niveau du vagin.

OBSERVATION II

M^{me} C...e, 45 ans, tapissière, vient consulter dans le Service du Professeur PROUST, le 11 février 1935, pour des douleurs dans le bas-ventre qu'elle présente depuis trois semaines. Elle se plaint, en plus, de sensation de pesanteur au niveau de la vessie, de pollakiurie nocturne et de brûlures en urinant. Ses urines sont claires. On n'y trouve pas d'albumine, ni de sucre. Elle a des pertes blanches très légères.

Antécédents. — Accouchement prématuré de six mois et demi en 1910. Pas de fausses couches. Hystérectomie subtotale en 1913 pour salpingite. Ablation du col en 1914.

Examen local. — Diminution de la pilosité pubienne. Atrophie des grandes lèvres, les petites lèvres paraissent moins atrophiées.

Toucher vaginal. — Il existe une légère rétraction vaginale.

Examen au spéculum. — Muqueuse vaginale rose pâle. Elle est le siège de télangiectasies multiples qui saignent au contact du spéculum.

On institue à la malade un traitement au benzoate de folliculine.

Elle est revue le 18 février. La malade qui a reçu 3 injections de benzoate de folliculine se sent très améliorée. Elle n'a plus de douleurs ni de pertes.

OBSERVATION III

M^{me} R...i, âgée de 62 ans, revient consulter dans le Service du Professeur PROUST, le 10 octobre 1934, pour des métrorragies qu'elle présente depuis septembre dernier.

Elle était déjà traitée par des pansements et l'antiphlogistine sans grande amélioration.

Elle a des bouffées de chaleur très fréquentes. Pas de douleurs.

Antécédents. — Aucune maladie grave. Un enfant né avant terme, mort peu de temps après l'accouchement. Pas de fausses couches.

Ménopause depuis 22 ans.

Examen local. — Diminution de la pilosité pubienne. On note une atrophie du tissu sous-cutané des grandes lèvres, ainsi qu'une atrophie des petites lèvres, sans qu'il y ait processus de rétraction à ce niveau. Atrophie du clitoris.

Toucher vaginal. — Vagin en entonnoir, peu souple, atrophique et rétracté ; la muqueuse est lisse et atrophique. Elle est le siège de télangiectasies multiples. Col utérin difficilement accessible. Le corps utérin est difficilement pénétrable.

Examen au spéculum. — La muqueuse vaginale est rose pâle. Il existe un *suintement hémorragique en nappe du vagin* avec de nombreuses exulcérations dont

le fond est dur, de consistance fibreuse. Les ulcérations sont constituées par des stries longitudinales de 2 à 5 mm. de large et de 1 à 4 cm. de long ; elles sont surtout nombreuses dans le fond du vagin quand on essaye de les distendre avec le spéculum. Ces exulcérations saignent très facilement au toucher.

On pratique une *biopsie*. Dans la partie latéro-droite du vagin, dans une zone qui était particulièrement saignante, on enlève difficilement avec une pince un fragment de tissu qui, examiné au microscope, était représenté par du tissu fibreux à la surface duquel il est impossible de retrouver l'épithélium vaginal. Seules quelques cellules épithéliales éparses et ne présentant aucun caractère néoplasique restent de place en place de ce tissu fibreux.

On fait le diagnostic de *vaginite hémorragique atrophique* et on institue un traitement par des pansements et des injections de benzoate de folliculine en raison de 3 injections par mois (chaque injection en solution huileuse étant titrée à 1 mgr. par cmc., soit 10.000 unités-internationales).

La malade est revue le 15 novembre 1934.

Elle a reçu 3 injections de benzoate de folliculine. Elle présente un bon état local, avec persistance de quelques petits points hémorragiques. Une nouvelle série de 3 injections va être refaite.

Le 20 décembre 1934. — La malade n'a pas eu d'hémorragie depuis la dernière série de 3 injections. Le traitement semble avoir amélioré son état local.

Le 14 février 1935. — Pas d'hémorragie. La malade se plaint de troubles digestifs sans aucun rapport avec sa maladie.

Le 23 mars 1935. — On note encore une diminution de la pilosité pubienne. Atrophie des grandes lèvres qui sont flasques sans qu'il y ait processus de rétraction. Les petites sont réduites d'épaisseur et considérablement diminuées de longueur. Atrophie du clitoris. Au niveau du méat il existe une érosion de la muqueuse uréthrale. Le fond du vagin est toujours rétracté. Il est impossible de le distendre complètement. La muqueuse est rose pâle et ne saigne plus en nappe. Il existe une lame cicatricielle rétractile dans le fond du vagin qui permet difficilement d'observer le col qui a environ 1 cm. de diamètre et d'où s'échappent quelques glaires. Le reste de la muqueuse vaginale est encore atrophique. La distension au spéculum entraîne l'apparition de quelques érosions superficielles.

Toucher vaginal. — Le vagin et son fond sont peu souples. On sent au fond du vagin un petit col de consistance normale. Le corps est à peine perceptible.

Actuellement, la malade se trouve beaucoup mieux et n'a pas du tout d'hémorragie.

*
* *

Ces trois observations peuvent être rapprochées.

Dans les deux premières, même après la castration subtotale, on peut voir survenir des phénomènes d'atrophie vaginale avec rétraction.

Si du point de vue histologique il y a certainement une atrophie de la paroi vaginale après castration, il n'y a pas dans l'immense majorité des cas d'apparition de troubles pathologiques.

Cette atrophie est à rapprocher des lésions secondaires à la castration expérimentale chez l'animal.

Les processus régressifs observés chez ces malades sont pour une part liés à la disparition de la fonction ovarienne.

La troisième observation est celle d'une « métrite hémorragique sénile ».

Les processus régressifs et atrophiques dont le vagin est le siège sont ici très intenses et ne sont apparus qu'après la ménopause. Chez cette malade, il y a atrophie de la muqueuse vaginale qui, de ce fait, présente des érosions superficielles qui saignent facilement, mais il ne s'agit pas là de lésions de dégénérescence néoplasique.

Les conditions qui déclenchent l'atrophie vaginale avec sclérose et constitution d'un syndrome qui, dans un cas se rapproche du kraurosis vulvae, peuvent consister sur le fait que ce syndrome est exceptionnel par rapport à la disparition physiologique de la fonction ovarienne ou la castration chirurgicale. Dans ces lésions, la disparition de la fonction ovarienne est un des éléments connu des différents facteurs qui conditionnent l'apparition de ces troubles.

Le traitement folliculinique améliore ces troubles. Il y a intérêt à utiliser des dérivés benzoïques de la folliculine et les doses à utiliser sont dans l'ordre du milligramme.

Dans les cas que nous avons observés, on a utilisé des doses d'environ 10 mgr. et il semble que des doses plus élevées peuvent être utilisées.

Conclusions

1° La castration chez les mammifères entraîne une atrophie plus ou moins partielle du tractus génital.

Chez la femme, cette atrophie reste souvent minime et n'entraîne pas, en général, de troubles fonctionnels locaux.

Dans les hystérectomies totales il peut y avoir quelquefois atrophie vaginale avec rétraction.

Ce phénomène se voit plus rarement dans les hystérectomies subtotaux dans lesquelles on note presque toujours une atrophie du moignon du col.

2° Les facteurs qui déclenchent l'atrophie vaginale avec rétraction sont pour une part dépendants des sécrétions hormonales ovariennes.

3° Les syndromes d'atrophie vaginale peuvent survenir soit après une castration chirurgicale, soit après la ménopause physiologique. Leur rareté relative, après la disparition de la fonction ovarienne, démontre que celle-ci n'est pas le seul facteur en cause dans l'apparition de ces troubles, sans qu'on puisse actuellement déterminer de façon précise leur nature.

Par contre, ces phénomènes d'atrophie vaginale avec rétraction ne s'observent pas en présence d'ovaire ayant une fonction normale.

4° Au point de vue expérimental, chez les mammifères, il est démontré que la folliculine fait disparaître les lésions d'atrophie vaginale secondaires à la castration. On peut donc admettre que la folliculine, utilisée à dose suffisante, entraînera une amélioration des troubles d'atrophie vaginale chez la femme.

5° Le benzoate de folliculine a sur la folliculine ($C^{18}H^{22}O^2$) un très grand avantage, sa lente élimination et son activité plus prolongée.

6° Les malades traitées ont été améliorées par des injections de benzoate de folliculine à la dose de 5 à 10 mgr.

Vu : le Président de la thèse,
R. PROUST.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Allen (E.) and Doisy (E. A.).* — An ovarian hormone. Preliminary report on its localisations, extraction and partial purification, and action on test animals (Journ. Amer. Med. Assoc., 81, 819, 1923).
- The hormone of the ovarian follicle ; its action in test animals (Amer. Journ. of Physiol., 68, 138, 1924).
- The induction of a sexually mature condition in immature females by injection of the ovarian follicular hormone (Amer. Journ. of Physiol., 69, 577, 1924).
- Aschheim (S.) et Zondek (B.).* — Hypophysenvorderlappenhormon und ovarialhormon im Harn von Schwangeren (Klin. Wochenschr., t. 6, p. 1322, 1927).
- Brouha et Simonnet.* — Effets des injections d'extrait de liquide folliculaire chez les femelles impubères (C. R. Soc. Biol., 93, 489, 1925).
- Butenandt (A.).* — Ueber die Chemie der Sexualhormone (Angewandte Chemie, 45, 655, 1932).
- Castillo et Calatroni.* — Cycle sexuel périodique et folliculine (C. R. Soc. Biol., 104, 1024, 1933).
- Champy et Keller.* — Contribution à l'étude des hormones sexuelles femelles. Doin, 1928.

- Champy*. — L'évolution des idées sur la question des hormones sexuelles femelles (Ann. de Thér. Biol., 160, 1933).
- Chevallier (P.)*. — Le prurigo leucodermique (Gaz. Méd. de France, 21, 1069, 1934).
- Clauberg*. — Die weiblichen Sexualhormone. Springer, 1933.
- Cotte (G.)*. — Hypertension artérielle consécutive à la castration chez la femme (Lyon Méd., 132, 119, 1923).
- Troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme. Masson, 1931.
- Courrier (R.)*. — Cycle sexuel de la femelle des mammifères. Thèse Strasbourg, 1924.
- Notes d'endocrinologie ovarienne (Presse Méd., 1689, 1931).
- Hormones sexuelles femelles (C. R. Soc. Biol., 25, 1367, 1931).
- Dalsace et Guillaumin*. — Influence de la castration ovarienne sur le métabolisme du calcium et du phosphore (C. R. Soc. Biol., 92, 1209, 1925).
- Faure (J.-L.)*. — Traité de gynécologie.
- Fiessinger (N.)*. — Physiopathologie des syndromes endocriniens. Masson, 1933.
- Girard*. — Chimie des hormones sexuelles (Bull. Soc. Chim. Biol., 15, 562, 1933).
- Girard, Sandulesco, Friedenson*. — Sur l'absorption par la voie buccale de la folliculine et son dérivé dihydrogéné (C. R. Soc. Biol., 112, 964, 1933).
- Guy-Laroche et Meurs Blatter*. — Traitement médical de l'insuffisance ovarienne (Revue franç. de gynéc. et obst., mai 1934, p. 513).
- Jabowy*. — Sur le changement de la coagulabilité san-

guine après l'ovariectomie (C. R. Soc. Biol., 112, 934, 1933).

Jayle (F.). — Effets physiologiques de la castration chez la femme (Revue de gynéc. et de chirur. abd., 403, 1897).

— Traitement des troubles de la ménopause artificielle (Bruxelles Méd., n° 43, 1933).

Kaufmann. — Reproduction de véritables hémorragies menstruelles chez les femmes castrées par injection d'hormone du corps jaune et de la folliculine (Klin. Wochenschr., 11 février 1933).

Lehmann. — Kraurosis vulvae. Thèse Paris, 1919.

Loeser (A.). — Détermination de doses d'hormones ovariennes provoquant la menstruation (Rev. franç. de gynéc. et obst., juin 1934, p. 731).

Morat et Doyon. — Traité de physiologie, t. V, p. 812.

Moricard (R.). — Proliférine sexuelle femelle. Contribution à l'étude de la fonction de la folliculine. Thèse Paris, 1934.

— Hormones sexuelles femelles (Leçon chaire Pathol. Expér. à la Fac. de Méd. de Paris, déc. 1934 ; Gynéc. et obst., en impression).

— Ovaire et hormones de croissance. Mitosine gamétotrope. Folliculine. Lutéine (Ann. de Thér. Biol., janvier 1935, p. 311).

Proust (R.). — Chirurgie de l'appareil génital de la femme. Masson, 1933.

Raynaud. — Sur l'antagonisme fonctionnel entre les hormones ovariennes. Thèse Alger, 1934.

Rozsa. — Atrophie des organes génitaux après la castration chirurgicale chez la femme. Thèse Paris, 1934.

Schoeller (W.) und Goebbel (H.). — Die Wirkung des Follikelhormons auf Pflanzen (Bioch. Zeitsch., 1-11, 210, 1933).

- Schwenck und Hildebrandt.* — Naturwissenschaften, 21, 177, 1933.
- Serdukoff.* — Accidents de la castration chez la femme (Gynéc., déc. 1930, p. 722).
- Smith (P. E.).* — Comparative sensitivity of reproductive tracts of hypophysectomized and ovariectomized rats to follicular hormone (Am. Journ. of Phys., janv. 1932).
- Störmer (I.) und Westphal (U.).* — Das Weibliche Sexualhormon (Ergebnisse der Physiologie und experimentellen Pharmakologie, 318, 1933).
- Werner (A.) and Collier (W.).* — L'action des injections de folliculine chez la femme castrée (Journ. Amer. Med. Assoc., n° 9, 4 mars 1933).
- Vignes (H.).* — Physiologie gynécologique et médecine des femmes. Masson, 1929.
- Violet (H.).* — Etude clinique de l'insuffisance ovarienne (Revue franc. de gynéc. et obst., avril 1934, p. 426).
- Zondek (B.) und Aschheim (S.).* — Zur Funktion des Ovariums (Klin. Woch., 5, 400, 1926).
- Zondek (B.).* — Ovarial Hormon und seine klinische Anwendung (Klin. Woch., 1218, 1926).
- Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Springer, 1931.

